



84

Patent

Attorney's Docket No. 017753-148

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of)
)
Edoardo CAMENZIND et al.) Group Art Unit: 1614
)
Application No.: 09/897,476) Examiner: Unassigned
)
Filed: July 3, 2001)
)
For: DEVICE FOR ADMINISTERING A)
COMPOSITION IN A DUCT OF A)
HUMAN OR ANIMAL BODY)
)
)

CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign applications in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed:

France Patent Application No. 00 08751

Filed: July 4, 2000 and

France Patent Application No. 01 03286

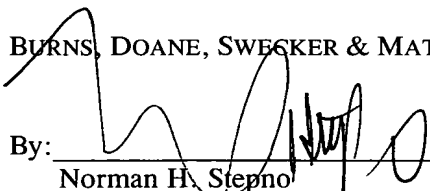
Filed: March 9, 2001

In support of this claim, enclosed are certified copies of said prior foreign applications. Said prior foreign applications were referred to in the oath or declaration. Acknowledgment of receipt of the certified copies is requested.

Respectfully submitted,

BURNS, DOANE, SWECKER & MATHIS, L.L.P.

Date: October 17, 2001

By: 
Norman H. Stepano
Registration No. 22,716

P.O. Box 1404
Alexandria, Virginia 22313-1404
(703) 836-6620

THIS PAGE BLANK (USPTO)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **08 AOUT 2000**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REMISE DES PIÈCES DATE 4 JUIL 2000 LIEU 67 INPI STRASBOURG N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0008751 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 0 4 JUIL. 2000		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE TRANSGENE S.A. Département de Propriété Industrielle 11 rue de Molsheim 67082 STRASBOURG Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> TG 145 FRPR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input checked="" type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date / / N° _____ Date / /	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date / /	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dispositif d'administration d'une composition dans un conduit du corps humain ou animal			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date / / Pays ou organisation _____ N° _____ Date / / Pays ou organisation _____ N° _____ Date / / <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		TRANSGENE	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		317 540 581	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	11 rue de Molsheim	
	Code postal et ville	67000	STRASBOURG
Pays			
Nationalité		Française	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		03 88 27 91 83	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		03 88 27 91 41	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			

Réservé à l'INPI	
REMISE DES PIÈCES DATE 4 JUIL 2000 LIEU 67 INPI STRASBOURG N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0008751	
DB 540 W / 260899	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i> TG 145 FRPR	
6 MANDATAIRE	
Nom _____	
Prénom _____	
Cabinet ou Société _____	
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel _____	
Adresse	Rue _____ Code postal et ville _____
N° de téléphone <i>(facultatif)</i> _____	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i> _____	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i> _____	
7 INVENTEUR (S)	
Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE	
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) Établissement immédiat <input type="checkbox"/> ou établissement différé <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes	
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> 04.07.2000 Michael COURTNEY Directeur Général Adjoint Directeur Scientifique </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI </div> </div>	

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDECATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
124; 1/323/3		5;	X	09/08/99	13 AOUT 1999 - S C H

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

L'invention concerne une méthode et un dispositif à mettre en œuvre dans le cadre de l'athérosclérose, en particulier pour lutter contre la resténose faisant suite à la pose d'un stent.

10 L'athérosclérose (Ross, 1999, Am. Heart. J. 138, 419-20) est une pathologie des artères caractérisée par l'envahissement de l'intima par plusieurs populations cellulaires (cellules musculaires lisses constituant la paroi du vaisseau et cellules inflammatoires) et une
15 accumulation de substances collagéniques et de calcium conduisant à une augmentation de la rigidité de la paroi vasculaire et à une réduction de la lumière artérielle. Une des conséquences les plus graves de cette obstruction des vaisseaux, également appelée sténose, touche les artères
20 coronaires dont le rôle est l'irrigation du cœur. Appelée insuffisance coronarienne, cette atteinte provoque une ischémie myocardique dont le syndrome associé le plus fréquent est l'infarctus (Roberts, 1998, Am. J. Cardiol. 82, 41T-44T).

25 Deux modes de traitement des sténoses induites par l'athérosclérose sont actuellement proposés aux patients.

Le premier type de traitement, appelé pontage coronarien, se pratique lorsque les sténoses de l'artère sont importantes et multiples (Eagle et al., 1999, J. Am.
30 Coll. Cardiol. 34, 1262-347). Il s'agit d'une approche chirurgicale qui vise à rétablir la circulation sanguine jusqu'au myocarde en contournant la coronaire obstruée. Pour cela, un segment vasculaire prélevé soit sur l'artère mammaire, soit sur la veine saphène est placé en amont et

5 débouche en aval de la partie sténosée. Ce traitement lourd nécessitant l'ouverture de la cage thoracique ne se pratique que dans un nombre de cas limité lorsque la seconde approche s'avère inapplicable.

La seconde approche, appelé angioplastie coronaire
10 percutanée, consiste, dans un premier temps, à introduire dans la coronaire, au niveau de la zone obstruée, un cathéter muni à son extrémité d'un ballonnet. Dans un deuxième temps, le ballon est gonflé in situ afin d'écraser la plaque athéromateuse contre la paroi vasculaire et de
15 rétablir un calibre coronarien suffisant pour permettre une perfusion myocardique satisfaisante (Cishek and Gershony, 1996, Am. Heart. J. 131, 1012-7). Cette seconde technique est la plus utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance coronarienne. Elle représente 50 000
20 interventions par an en France et 500 000 par an aux Etats-Unis. Cependant, le traumatisme infligé à l'artère athéromateuse lors de la dilatation du ballon, entraîne dans 30% des cas, l'apparition d'une nouvelle lésion, appelée resténose, au site dilaté. Cette resténose
25 caractérisée par une nouvelle réduction du calibre de l'artère est en fait liée à la survenue de deux phénomènes successifs. En premier lieu survient un remodelage artériel, qui correspond à une constriction du vaisseau en réponse au phénomène de dilatation et qui s'effectue de
30 façon aiguë dans les heures qui suivent l'intervention (Pasterkamp et al., 2000, Cardiovasc. Res. 45, 843-52). En second lieu la resténose peut être provoquée par un processus de cicatrisation excessif se caractérisant par une prolifération des cellules musculaires lisses et une

5 synthèse abondante de matrice extracellulaire qui conduit à
une réobstruction symptomatique de la coronaire traitée
dans les mois qui suivent l'angioplastie (Schwartz et al.,
1996, Int. J. Cardiol. 53, 71-80).

10 Le phénomène de remodelage peut être maîtrisé par la
technique de "stenting" qui consiste en la mise en place
après l'angioplastie d'une armature métallique maillée
appelée stent. Le stent épouse la paroi du vaisseau et
confère à l'artère une rigidité artificielle et mécanique
qui empêche la phase de constriction aiguë et permet
15 d'obtenir un gain plus important de diamètre artériel. En
quelques années cette procédure s'est généralisée et
constitue désormais une technique standard de la
cardiologie interventionnelle (Goy and Eeckhout, 1998,
Lancet 351, 1943-9).

20 Cette technique permet une amélioration notable du
pronostic à court terme des patients traités par
angioplastie. Cependant, des épisodes de resténose
surviennent encore chez 30 à 50% des sujets dans les six
mois qui suivent la pose du stent.

25 Il est cependant important de noter que la réduction
du calibre artériel au niveau du stent est exclusivement
liée à une prolifération cellulaire et n'implique pas le
phénomène de remodelage artériel. On parlera alors de
resténose intra-stent qui est actuellement traitée par
30 redilatation de la zone obstruée à l'aide d'une nouvelle
angioplastie. Malheureusement, ce traitement conduit de
façon plus fréquente et plus rapide que la première
intervention à une re-resténose de la lésion dilatée (Bossi
et al., 2000, J. Am. Coll. Cardiol. 35, 1569-76).

5 L'incidence élevée du phénomène de resténose chez les
patients traités par angioplastie et/ou pose de stent
constitue un véritable problème de santé publique,
responsable d'un coût estimé à 2 milliards de dollars par
an aux Etats-Unis. A ce jour, aucun traitement
10 pharmacologique efficace pour la prévention de la resténose
n'est encore disponible. La brachythérapie reposant sur le
positionnement d'un cathéter muni d'une source radioactive
au niveau du rétrécissement artériel, permet d'éliminer
l'hyperplasie cellulaire (Waksman et al., 2000, Circulation
15 101, 2165-71). Cependant, cette intervention, qui laisse la
paroi non cicatrisée, entraîne des thromboses tardives et
s'accompagne d'une prolifération cellulaire aux marges du
segment vasculaire irradié (Waksman, 1999, Circulation 100,
780-2). A l'heure actuelle, elle ne constitue pas un
20 traitement satisfaisant. Une autre approche en cours
d'évaluation concerne la mise au point de traitements par
thérapie génique.

De nombreuses données expérimentales concernant le
transfert de gènes dans des cellules artérielles à l'aide
25 de vecteurs adénoviraux, permet d'envisager une approche
génique de la prévention et/ou du traitement de la
resténose. Ainsi, le transfert de gènes codant pour des
inhibiteurs de la migration et de la prolifération des
cellules musculaires lisses de la paroi artérielle semble
30 une voie thérapeutique prometteuse (Kibbe et al., 2000,
Circ. Res. 86, 829-33 ; Macejak et al., 1999, J. Virol. 73,
7745-51 ; Claudio et al., 1999, Circ. Res. 85, 1032-9 ;
Perlman et al., 1999, Gene Ther. 6, 758-63). Plusieurs
problèmes restent cependant à résoudre avant que la

5 thérapie génique intravasculaire n'entre en pratique
clinique et tout particulièrement les problèmes liés à
l'efficacité du transfert de gènes dans les artères.

En effet, le transfert de gènes dans la paroi
vasculaire normale ou athéromateuse demeure d'une
10 efficacité réduite. Les lames élastiques qui confèrent la
plasticité aux artères constituent une barrière pour la
pénétration en profondeur des vecteurs de transfert de
gènes et la présence de plaques athéromateuses calcifiées
chez l'individu malade diminue encore l'efficacité du
15 transfert de gènes (Maillard et al., 1998, Gene Ther. 5,
1023-30 ; Rekhter et al., 1998, Circ. Res. 82, 1243-1252).
De même, le tissu resténotique constitué majoritairement de
cellules musculaires lisses et de cellules inflammatoires
contient une abondante matrice extracellulaire qui forme
20 une barrière à l'administration de vecteurs de transfert
de gènes.

En outre, l'administration intra-coronarienne de
vecteurs de transfert de gènes est rendue difficile par la
fonction d'oxygénation du cœur qui est assurée par ces
25 artères. En effet, les expériences de thérapie génique
réalisées sur des artères carotides ou fémorales de rat et
de lapin utilisent un blocage de la circulation sanguine
afin de mettre en contact la composition et la paroi
vasculaire pendant une durée suffisante permettant une
30 efficacité d'administration maximale. Une telle approche
n'est pas compatible avec la fonction des artères
coronaires. Il est en effet impossible de bloquer
durablement la circulation dans ces vaisseaux sans
provoquer un accident cardiaque grave du à une oxygénation

5 insuffisante. Par conséquent, les temps de contact entre les cellules artérielles des coronaires et la composition doivent nécessairement être très court ce qui conduit souvent à une faible efficacité d'administration.

Dans ce contexte, un but de l'invention est de
10 permettre d'injecter rapidement et le plus efficacement possible les vecteurs de transfert de gènes. Plus généralement, un but de l'invention est de fournir une méthode et un dispositif permettant d'administrer rapidement et efficacement une composition dans la paroi
15 d'un conduit du corps humain ou animal, même dans l'hypothèse où un fluide circule dans ce conduit.

En vue de la réalisation de ce but, on prévoit selon l'invention une méthode pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit d'un corps humain ou animal
20 caractérisée en ce qu'elle comprend les étapes consistant à :

- entamer une face interne de la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes dans une épaisseur de la paroi ; et
- 25 - mettre la composition en contact avec les ouvertures pratiquées dans la paroi.

La méthode pourra être réalisée à l'aide de deux dispositifs séparés (exemple 1) ou d'un seul dispositif combinant les deux propriétés (exemples 2 et 3).

30 Ainsi, grâce aux ouvertures entamant l'épaisseur de la paroi, la composition est mise en contact directement avec les cellules de la paroi. L'administration est donc efficace, même si la durée du contact est brève, par exemple si un fluide circule dans le conduit.

5 Dans le cas de l'administration au moyen de
l'invention d'un vecteur de transfert de gènes pour lutter
contre la re-resténose d'une artère, on a constaté
expérimentalement que l'accessibilité des vecteurs aux
cellules de la paroi était plus généralisée et s'étendait
10 plus profondément suivant l'épaisseur de cette paroi,
permettant ainsi d'envisager à terme une prévention plus
efficace de la re-resténose.

La méthode selon l'invention pourra présenter en outre
au moins l'une quelconque des caractéristiques suivantes :

- 15 - on entame la face interne en réalisant des
incisions dans la paroi ;
- on réalise les incisions suivant une direction
radiale par référence à une direction longitudinale
du conduit ;
- 20 - préalablement à l'étape consistant à entamer la
face interne, on dilate radialement la zone à
entamer ;
- on met les ouvertures en contact avec la
composition en faisant circuler la composition dans
25 des canaux dont une face est formée par la face
interne du conduit ;
- on met les ouvertures en contact avec la
composition en faisant circuler la composition dans
des canaux dont une face est formée par une paroi
30 présentant des orifices externes;
- le conduit est un vaisseau sanguin, par exemple,
une artère ;
- le vaisseau présente une obstruction partielle ;
- le vaisseau porte un stent;

- 5 - la composition est destinée à la mise en œuvre d'un traitement par thérapie génique;

On prévoit enfin selon l'invention une méthode pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit d'un corps humain ou animal, caractérisée en ce qu'elle

10 comprend les étapes consistant à :

- introduire le dispositif de l'invention dans le conduit ;
- étendre radialement les organes de coupe ou de perforation pour entamer la face interne de la
- 15 paroi en réalisant des ouvertures borgnes dans l'épaisseur de la paroi ;
- disposer les moyens de distribution ;
- étendre radialement les moyens de distribution ; et
- mettre la composition en contact avec les
- 20 ouvertures.

On prévoit par ailleurs selon l'invention un dispositif pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit d'un corps humain ou animal, le dispositif comprenant des moyens aptes à entamer une face interne de

25 la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes dans une épaisseur de la paroi et des moyens de distribution pour mettre la composition en contact avec les ouvertures.

Le dispositif pourra présenter de plus au moins l'une

30 des caractéristiques suivantes :

- les moyens aptes à entamer comprennent des organes de coupe ou de perforation ;
- les moyens pour entamer sont extensibles radialement par référence à une direction axiale du dispositif ;

- 5 - les moyens pour entamer sont associés à une chambre gonflable;
- les organes de coupe ou de perforation sont portés par une paroi de la chambre gonflable ;
- les moyens pour entamer sont associés à un tube sur
10 lequel est monté une chambre gonflable ;
- les organes de coupe ou de perforation sont portés par le tube sur lequel est monté la chambre gonflable ;
- les moyens pour entamer comprennent des bras portant les organes de coupe ou de perforation ;
- 15 - les bras entourent la chambre gonflable;
- les moyens de distribution sont extensibles radialement par référence à une direction axiale du dispositif;
- les moyens de distribution présentent des canaux
20 aptes à recevoir la composition, les canaux étant ouverts en direction opposée à un axe du dispositif ;
- les moyens de distribution comprennent une paroi présentant des orifices externes ;
- les moyens de distribution sont aptes à entourer les
25 moyens pour entamer;
- les moyens de distribution sont aptes à coulisser par rapport aux moyens pour entamer suivant une direction axiale du dispositif;
- la chambre gonflable est apte à étendre radialement
30 les moyens de distribution;
- le dispositif est destiné à administrer une composition dans la paroi d'un vaisseau sanguin tel qu'une artère, notamment une artère portant un stent;
- il s'agit d'un cathéter.

5 On prévoit en outre selon l'invention un dispositif pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit d'un corps humain ou animal, le dispositif comprenant des moyens aptes à entamer une face interne de la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes
10 dans l'épaisseur de la paroi, ces moyens portant des organes de coupe ou de perforation et étant extensibles radialement par référence à un axe du dispositif, le dispositif comportant des moyens de distribution pour mettre la composition en contact avec les ouvertures, les
15 moyens de distribution étant extensibles radialement et aptes à entourer les moyens pour entamer.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront encore dans la description suivante de trois modes préférés de réalisation de l'invention donnés à titre
20 d'exemples non limitatifs.

Exemple 1 :

Les figures 1 et 2 montrent deux cathéters commerciaux dont l'association permet de mettre en œuvre la méthode de l'invention.

25 Dans une première étape le cathéter « cutting balloon™ » (figure 1, Interventional Technologies, US 5,797,935) est avancé dans l'artère au site obstrué par la resténose intra-stent. La chambre gonflable est alors dilatée de façon à écraser la resténose et rétablir un
30 diamètre acceptable de l'artère. Le cathéter « cutting balloon™ » possède à la surface de la chambre gonflable trois ou quatre lames de rasoirs microchirurgicales. Ces lames sont conçues pour rendre la dilatation de l'artère moins traumatique en pratiquant des microfractures dans la

5 paroi et en diminuant les forces exercées sur l'artère. Lorsque la chambre gonflable est dilatée les lames de rasoirs se déploient radialement et créent des incisions dans le tissu resténotique.

Le cathéter « cutting balloon™ » est alors retiré et
10 remplacé par le cathéter « Remedy balloon™ » (figure 2, Boston Scientific/SCIMED, US 5,792,105) qui est introduit au site dilaté de l'artère. La chambre gonflable de ce cathéter est dilatée et applique contre les ouvertures borgnes pratiquées dans la paroi de l'artère par le
15 « cutting balloon™ » des canaux dont une face contient une paroi présentant des orifices externes. La composition est alors distribuer par les canaux et mise en contact avec les cellules de la paroi de l'artère par l'intermédiaire des orifices.

20 Les deux cathéters utilisés sont donnés à titre d'exemples non limitatifs. En particulier les cathéters « expandable and compressible atherectomy catheter » (US 5,556,408), « universal dilator with reciprocal incisor » (US 5,556,405), « Angioplasty balloon with light incisor »
25 (US 5,624,433), « improved vascular incisor/dilator » (US 5,649,941), « universal dilator with expandable incisor » (US 5,697,944), « device and method for transecting a coronary artery » (US 5,713,913) pourront être utilisés en remplacement de « cutting balloon™ ». Les cathéters «
30 infiltrator® » (Interventional Technologies), « Crescendo™ » (Cordis), « InfusaSleeve™ » (LocalMed), « Dispatch catheter™ » (Boston Scientific/SCIMED), « Hydrogel-coated balloon catheter™ » (Boston

5 Scientific/SCIMED) pourront être utilisés en remplacement de « Remedy balloon™ ».

Exemple 2 :

10 - les figures 3 à 10 montrent différentes étapes de mise en œuvre de la méthode selon l'invention au moyen d'un premier mode de réalisation du cathéter selon l'invention ;

Le cathéter 2 présente une extrémité distale destinée à être introduite dans le conduit à traiter. Cette extrémité comporte un outil interne 4 comprenant un ballon 15 6 de forme générale cylindrique allongée, arrondie à ses deux extrémités axiales. Le ballon 6 est monté sur un tube 8 le traversant de part en part suivant son axe. Une extrémité distale 10 du tube émerge de l'extrémité distale du ballon. De façon connue en soi pour les cathéters, le 20 tube 8 est creux et est en communication de fluide avec l'intérieur du ballon. De la sorte, le ballon peut être gonflé par aménée de liquide à travers le tube, à partir de l'extrémité proximale du cathéter, non-illustrée. Le gonflement du ballon entraîne son extension radiale par 25 référence à l'axe du cathéter .

Le ballon 6 porte sur sa paroi, en saillie de la face externe, des organes 16 aptes à entamer la face interne 12 d'une paroi d'un conduit du corps humain, tel qu'une artère 14. Les organes sont en l'espèce des organes de perforation 30 conformés en pointe, par exemple constitués par des cristaux.

L'extrémité distale du cathéter comporte de plus un outil externe 20. Cet outil est qualifié d'« externe » car il est destiné à s'étendre autour de l'outil interne 4.

5 Mais il est bien entendu destiné à s'étendre dans le conduit 14, tout comme l'autre outil. L'outil externe 20 comprend un manchon 22 ayant une paroi souple elle aussi de forme générale cylindrique allongée. Cette paroi 22 est creuse en son centre. Elle est ouverte à son extrémité
10 distale et a une extrémité proximale fermée de forme arrondie.

La paroi 22 présente, ménagés dans son épaisseur, des canaux allongés rectilignes 24 s'étendant parallèlement à l'axe du cathéter. Ces canaux ont un profil transversal
15 (dans un plan perpendiculaire à l'axe) en forme générale de « U », le fond du canal correspondant à la base du « U » s'étendant du côté de l'axe.

Comme on le voit notamment sur la figure 9, le manchon 22 est relié à un tube 26 par son extrémité proximale. Le
20 tube 8 de l'outil interne est reçu à coulissement dans le tube 26 de l'outil externe.

Le manchon souple est extensible radialement de sorte qu'il peut accroître son diamètre.

Chaque canal 24 est en communication de fluide avec
25 l'extrémité proximale du cathéter via une chambre de répartition 28 et via le tube 26 pour permettre l'amenée dans chaque canal d'une composition liquide à administrer à la paroi du vaisseau.

A l'extrémité proximale du cathéter de l'invention,
30 celui-ci comprend des moyens d'actionnement et de commande de l'extrémité distale, ainsi que des moyens d'injection de fluides. Cette extrémité proximale s'étend à l'extérieur du corps du patient et est manipulée par le personnel effectuant l'intervention chirurgicale.

5 Le cathéter qui vient d'être décrit est employé de la façon suivante pour mettre en œuvre la méthode selon l'invention.

On suppose que le conduit 14 à traiter est une artère coronaire humaine. Le tronçon à traiter présentait une plaque d'athérome qui a été traitée par expansion au moyen d'un cathéter à ballon d'un type classique, puis par la pose d'une stent maillé 30 d'un type connu en soi et dont la trace dans le plan de coupe est visible sur les figures 3 à 10. A la suite de la pose du stent, une cicatrisation excessive 32 du tronçon traité est intervenue, réduisant le diamètre interne de l'artère et réduisant la section disponible pour la circulation du sang. La méthode selon l'invention vise à limiter la reformation d'une cicatrisation excessive. Elle est destinée à traiter la resténose en prévenant la re-resténose.

En référence à la figure 3, on achemine dans l'artère en regard du tronçon à traiter l'extrémité distale 2 du cathéter. L'outil interne 4 avec le ballon dégonflé, s'étend dans l'outil externe 20, coaxialement à celui-ci.

25 En référence à la figure 4, une fois l'extrémité distale placée en regard du tronçon, on fait coulisser vers l'arrière l'outil externe 20 pour dégager l'outil interne 4.

Comme l'illustre la figure 5, on gonfle ensuite le ballon 6 pour augmenter son diamètre de sorte que l'artère retrouve un diamètre interne acceptable et que les organes de perforation 16 pénètrent dans la face interne de l'artère. Ces organes réalisent des ouvertures borgnes radiales 36 dans l'épaisseur de la paroi de l'artère, à

5 partir de sa face interne. Ces ouvertures s'étendent donc
au cœur de cette paroi. Les ouvertures 36 ont été
illustrées sur la figure 6. Elles sont bien sûr plus
petites et en plus grand nombre que ce qui a été illustré.

10 En référence à la figure 7, on dégonfle ensuite le
ballon 6 pour réduire son diamètre.

On fait alors à nouveau coulisser axialement vers
l'avant l'outil externe 20 pour qu'il entoure l'outil
interne, comme le montre la figure 8.

15 Un fois l'outil externe en place, on gonfle à nouveau
le ballon 6, ce qui provoque l'expansion du manchon
d'administration 22 comme le montre la figure 9, les canaux
venant se plaquer contre la face interne de l'artère qui
ferme ainsi la face ouverte de chaque canal. On injecte
alors dans le manchon 22 la composition à administrer.
20 Cette composition circule dans les canaux 24 et se diffuse
dans toutes les ouvertures borgnes 36, ainsi que contre la
face interne de l'artère. Cette étape de gonflage et
d'administration dure un très court instant, sachant que la
circulation du sang dans l'artère ne doit pas être
25 interrompue trop longtemps.

Immédiatement après, on dégonfle le ballon 6 afin de
rétracter le manchon 22. On procède ensuite à l'extraction
du cathéter comme illustré sur la figure 10.

30 On expliquera plus loin quels types de composition
peuvent être administrées par cette méthode. On va de suite
décrire un deuxième mode de réalisation du cathéter en
référence aux figures 11 à 20.

Exemple 3 :

- 5 - les figures 11 et 12 montrent les bras et le
ballon, respectivement à l'état dégonflé et gonflé,
d'un cathéter selon un deuxième mode de réalisation
de l'invention ;
- 10 - la figure 13 est une vue avec plus de détails des
bras de la figure 11;
- La figure 14 est une vue en perspective d'un
tronçon de bras du cathéter de la figure 13 ;
- La figure 15 est une vue en section transversale de
l'ensemble des bras de la figure 13 ; et
- 15 - Les figures 16 à 20 illustrent des étapes de mise
en œuvre de la méthode de l'invention au moyen du
cathéter des figures 11 à 15.

Dans ce mode de réalisation, les références numériques
des éléments analogues sont augmentées de 100.

20 L'outil interne 104 illustré à la figure 11 comprend
encore un ballon 6 monté sur un tube 8 en vue de son
gonflage. L'outil interne comporte de plus des bras 140,
ici au nombre de trois, portant des organes coupants. Les
bras sont reliés par leur extrémité proximale à un support
25 cylindrique commun 142 fixé au tube. Chaque bras a une
forme allongée en hélice autour de l'axe du cathéter,
autour du ballon. Les trois bras sont uniformément répartis
autour de l'axe. Les trois bras 140 sont réalisés en un
matériau élastiquement flexible. Ils sont au repos lorsque
30 le ballon est dégonflé comme sur la figure 11. Lorsqu'on
gonfle le ballon, comme sur la figure 12, les trois bras
s'écartent élastiquement sous l'effet de la sollicitation
du ballon. Ils conservent leur forme hélicoïdale mais le
rayon de l'hélice se trouve augmenté. Chaque bras a

5 localement une forme plate, l'épaisseur du bras s'étendant
suivant la direction radiale à l'axe. Chaque bras 7 porte
sur sa face externe des organes coupants constitués ici par
des arêtes vives 116 s'étendant en relief et en saillie de
la face externe. Chaque arête 116 est rectiligne allongée
10 et s'étend de l'un à l'autre des bords du bras. Les arêtes
sont orientées ici parallèlement à l'axe du cathéter.
Toutes les arêtes sont donc parallèles entre elles et
s'étendent d'avant en arrière. La figure 15 montre la
disposition des arêtes et des bras dans l'hypothèse où le
15 cathéter comporte cinq bras.

En référence aux figures 16 à 20, l'outil externe 120
du cathéter comprend encore ici un manchon creux en son
centre pour pouvoir y recevoir l'outil interne 104. La
paroi souple est extensible radialement et creuse suivant
20 son épaisseur. Les deux faces interne et externe de la
paroi sont continues mais la face externe présente des
orifices 124 pour l'administration de la composition.

La méthode selon l'invention est mise en œuvre à
l'aide de ce cathéter de la façon suivante.

25 On suppose que l'on se place dans le même contexte
médical que dans le premier mode de réalisation.

L'outil interne 104 se trouvant initialement à
l'intérieur de l'outil externe 120, on introduit
l'extrémité distale du cathéter en regard du tronçon à
30 traiter, comme illustré à la figure 16.

En référence à la figure 17, on gonfle ensuite le
ballon 6 pour étendre radialement l'ensemble du cathéter,
notamment l'outil externe 120, ce qui augmente le diamètre
interne de l'artère.

5 Le ballon demeurant à l'état gonflé, on fait coulisser l'outil externe 120 axialement vers l'arrière pour mettre les bras 140 directement en regard de l'artère, comme on le voit sur la figure 18.

10 On gonfle ensuite davantage le ballon pour augmenter encore son diamètre de sorte que les arêtes vives 116 entament la paroi de l'artère à partir de sa face interne et y réalisent des ouvertures borgnes 36, allongées suivant la direction longitudinale de l'artère, compte-tenu de l'orientation des arêtes vives. Les ouvertures prennent ici
15 la forme d'incisions illustrées grossièrement à la figure 20. L'orientation de ces incisions parallèlement à la direction longitudinale de l'artère facilite l'administration de la composition.

20 Ensuite, en référence à la figure 19, on dégonfle partiellement le ballon et on fait coulisser sur celui-ci l'outil externe axialement vers l'avant.

En référence également à la figure 19, on gonfle à nouveau le ballon et on injecte dans l'outil externe la composition à administrer. Cette composition remplit
25 l'épaisseur de la paroi du manchon puis s'échappe à travers les orifices 124 pour entrer en contact avec la face interne de l'artère et les ouvertures borgnes. On dégonfle ensuite le ballon et on retire le cathéter, comme sur la figure 20. Comme dans le premier mode, l'étape de
30 l'administration de la composition a une durée très brève.

Le dispositif de l'invention permet l'administration *in vivo* de compositions, notamment pharmaceutiques. Selon un mode préféré, il s'agit de compositions destinées à la mise en œuvre de traitement de thérapie génique qui

5 renferment au moins un acide nucléique, généralement
recombiné. Un acide nucléique est dit recombinaé lorsqu' il
renferme au moins une séquence codant pour un polypeptide
d'intérêt (le gène) placée sous le contrôle de séquences
permettant son expression dans des cellules cibles. D'une
10 manière générale, l'acide nucléique qui renferme un tel
gène est un vecteur qui permet le transfert dudit gène et
son expression dans les cellules cibles.

Par « acide nucléique », on entend désigner un
fragment d'ADN et/ou d'ARN, double brin ou simple brin,
15 linéaire ou circulaire, naturel isolé ou de synthèse,
désignant un enchaînement précis de nucléotides, modifiés
ou non, permettant de définir un fragment ou une région
d'un acide nucléique sans limitation de taille. Selon un
mode de réalisation préféré, cet acide nucléique est choisi
20 parmi le groupe consistant en un cADN ; un ADN génomique ;
un ADN plasmidique ; un ARN messenger ; un ARN antisens; un
ribozyme; un ARN de transfert; un ARN ribosomique; ou un
ADN codant pour de tels ARN ; un polynucléotide libre de
tout composé facilitant son introduction dans les cellules;
25 un acide nucléique associé à au moins un polypeptide,
notamment un polypeptide d'origine virale, et plus
particulièrement d'origine adénovirale ou rétrovirale,
préféablement un acide nucléique incorporé dans une
particule virale infectieuse, ou un polypeptide
30 synthétique; un acide nucléique associé à un ligand.

De façon préférée, selon la présente invention,
« acide nucléique » désigne un vecteur recombinant
d'origine plasmidique ou virale. Le choix des plasmides

5 utilisables dans le cadre de la présente invention est
vaste. Il peut s'agir de vecteurs de clonage et/ou
d'expression. D'une manière générale, ils sont connus de
l'homme du métier et nombre d'entre eux sont disponibles
10 commercialement, mais il est également possible de les
construire ou les modifier par les techniques de
manipulation génétique. On peut citer à titre d'exemples
les plasmides dérivés de pBR322 (Gibco BRL), pUC (Gibco
BRL), pBluescript (Stratagène), pREP4, pCEP4 (Invitrogene)
ou encore p Poly (Lathe et al., 1987, Gene 57, 193-201). De
15 préférence, un plasmide mis en oeuvre dans le cadre de la
présente invention contient une origine de réplication
assurant l'initiation de la réplication dans une cellule
productrice et/ou une cellule hôte (par exemple, on
retiendra l'origine ColE1 pour un plasmide destiné à être
20 produit dans *E. coli* et le système oriP/EBNA1 si l'on
désire qu'il soit autorépliatif dans une cellule hôte
mammifère, (Lupton et Levine, 1985, Mol. Cell. Biol. 5,
2533-2542 ; Yates et al., Nature 313, 812-815). Il peut en
outre comprendre un gène de sélection permettant de
25 sélectionner ou identifier les cellules transfectées (par
exemple complémentation d'une mutation d'auxotrophie, gène
codant pour la résistance à un antibiotique). Bien entendu,
il peut comprendre des éléments supplémentaires améliorant
son maintien et/ou sa stabilité dans une cellule donnée
30 (séquence *cer* qui favorise le maintien sous forme de
monomère d'un plasmide (Summers et Sherrat, 1984, Cell 36,
1097-1103), séquences d'intégration dans le génome
cellulaire .

5 S'agissant d'un vecteur viral, on peut envisager un
vecteur dérivant d'un poxvirus (par exemple virus de la
vaccine, notamment MVA, canaripox), d'un adénovirus, d'un
rétrovirus, d'un virus de l'herpès, d'un alphavirus (par
10 exemple virus de la famille des Togavirus, notamment
Semliki Forest virus), d'un foamy virus ou d'un virus
associé à l'adénovirus. On aura de préférence recours à un
vecteur non répliatif et non intégratif. A cet égard, les
vecteurs adénoviraux conviennent tout particulièrement à la
mise en œuvre de la présente invention. Toutefois, il
15 convient de noter ici que dans le cadre de la mise en œuvre
de la présente invention, la nature du vecteur revêt peu
d'importance.

Les rétrovirus ont la propriété d'infecter et de
s'intégrer majoritairement dans les cellules en division et
20 à cet égard sont particulièrement appropriés pour
l'application visant à agir sur le phénomène de la
resténose. Un rétrovirus recombinant utilisable dans le
cadre de l'invention comporte généralement les séquences
LTR, une région d'encapsidation et la séquence
25 nucléotidique selon l'invention placée sous le contrôle du
LTR rétroviral ou d'un promoteur interne tels que ceux
décrits ci-après. Il peut dériver d'un rétrovirus d'une
origine quelconque (murin, primate, félin, humain, etc.) et
en particulier du MoMuLV (Moloney murine leukemia virus),
30 MVS (Murine sarcoma virus) ou Friend murine retrovirus
(Fb29). Il est propagé dans une lignée d'encapsidation
capable de fournir en trans les polypeptides viraux gag,
pol et/ou env nécessaires à la constitution d'une particule
virale. De telles lignées sont décrites dans la littérature

5 (PA317, Psi CRIP GP + Am-12 etc...). Le vecteur rétroviral selon l'invention peut comporter des modifications notamment au niveau des LTR (remplacement de la région promotrice par un promoteur eucaryote) ou de la région d'encapsidation (remplacement par une région
10 d'encapsidation hétérologue, par exemple de type VL30) (voir les demandes françaises FR 94 08300 et FR 97 05203).

On pourra également avoir recours à un vecteur adénoviral défectif pour la répllication, c'est à dire dépourvu de tout ou partie d'au moins une région
15 essentielle à la répllication sélectionnée parmi les régions E1, E2, E4 et/ou L1-L5. Une délétion de la région E1 est préférée. Mais elle peut être combinée à d'autres modification(s) / délétion(s) touchant notamment tout ou partie des régions E2, E4 et/ou L1-L5, dans la mesure où
20 les fonctions essentielles défectives sont complémentées en trans au moyen d'une lignée de complémentation et/ou d'un virus auxiliaire afin d'assurer la production des particules virales d'intérêt. A cet égard, on peut avoir recours aux vecteurs de l'art antérieur tels que par
25 exemple ceux décrits dans les demandes internationales WO 94/28152 et WO 97/04119. A titre illustratif, la délétion de la majorité de la région E1 et de l'unité de transcription E4 est tout particulièrement avantageuse. Dans le but d'augmenter les capacités de clonage, le
30 vecteur adénoviral peut en outre être dépourvu de tout ou partie de la région E3 non essentielle. Selon une autre alternative, on peut mettre en œuvre un vecteur adénoviral minimal retenant seulement les séquences essentielles à l'encapsidation, à savoir les ITRs (Inverted Terminal

5 Repeat) 5' et 3' et la région d'encapsidation. Par ailleurs, l'origine du vecteur adénoviral selon l'invention, peut être variée aussi bien du point de vue de l'espèce que du sérotype. Il peut dériver du génome d'un adénovirus d'origine humaine ou animale (par exemple
10 canine, aviaire, bovine, murine, ovine, porcine, simienne) ou encore d'un hybride comprenant des fragments de génome adénoviral d'au moins deux origines différentes. On peut citer plus particulièrement les adénovirus CAV-1 ou CAV-2 d'origine canine, DAV d'origine aviaire ou encore Bad de
15 type 3 d'origine bovine (Zakharchuk et al., Arch. Virol., 1993, 128: 171-176 ; Spibey et Cavanagh, J. Gen. Virol., 1989, 70: 165-172 ; Jouvenne et al., Gene, 1987, 60: 21-28 ; Mittal et al., J. Gen. Virol., 1995, 76: 93-102). Cependant, on préférera un vecteur adénoviral d'origine
20 humaine dérivant de préférence d'un adénovirus de sérotype C, notamment de type 2 ou 5. Un vecteur adénoviral selon la présente invention peut être généré in vitro dans Escherichia coli (E. coli) par ligation ou recombinaison homologue (voir par exemple WO 96/17070) ou encore par
25 recombinaison dans une lignée de complémentation. Les différents vecteurs adénoviraux ainsi que leurs techniques de préparation sont connus (voir par exemple Graham et Preveet, 1991, in Methods in Molecular Biology, vol 7, p 109-128 ; Ed : E.J. Murey, The Human Press Inc).

30 S'agissant d'un vecteur non viral, il concernera plus spécifiquement le cas selon lequel un vecteur plasmidique tel que présenté ci-dessus est associé à un composé ou une combinaison de plusieurs composés permettant de faciliter son transfert à l'intérieur des cellules. De tels composés

5 permettent en particulier d'améliorer l'efficacité
transfectionnelle et/ou la stabilité d'un vecteur,
particulièrement d'un vecteur d'origine plasmidique, et/ou
la protection dudit vecteur *in vivo* à l'égard du système
immunitaire de l'organisme hôte (Rolland A, Critical
10 reviews in Therapeutic Drug Carrier System, 15, (1998),
143-198). Ces substances s'associent aux acides nucléiques
par interaction électrostatique, hydrophobe, cationique,
covalente ou préférentiellement non covalente. De telles
substances sont largement documentées dans la littérature
15 accessible à l'homme du métier (voir par exemple Felgner et
al., 1987, Proc. West. Pharmacol. Soc. 32, 115-121 ;
Hodgson et Solaiman , 1996, Nature Biotechnology 14, 339-
342 ; Remy et al., 1994, Bioconjugate Chemistry 5, 647-
654). A titre illustratif, mais non limitatif, il peut
20 s'agir de polymères cationiques, de lipides cationiques,
mais également de liposomes, de protéines nucléaires ou
virales ou encore de lipides neutres. Ces substances
peuvent être utilisées seules ou en combinaison. Des
exemples de tels composés, ainsi que de méthodes permettant
25 de mesurer leur capacité à améliorer l'efficacité
transfectionnelle et/ou la stabilité d'un vecteur donné,
sont notamment disponibles dans les demandes de brevet WO
98/08489, WO 98/17693, WO 98/34910, WO 98/37916, WO
98/53853, EP 890362 ou WO 99/05183. Il peut notamment
30 s'agir de substances lipidiques telles que le DOTMA
(Felgner et al., 1987, PNAS, 84, 7413-7417), le DOGS ou
Transfectam™ (Behr et al., 1989, PNAS, 86, 6982-6986), de
la DMRIE ou DORIE (Felgner et al., 1993, Methods, 5, 67-
75), du DC-CHOL (Gao et Huang, 1991, BBRC, 179, 280-285),

5 du DOTAP™ (McLachlan et al., 1995, Gene Therapy, 2, 674-622) ou de la Lipofectamine™. Il peut également s'agir d'un polymère cationique tel que par exemple la polyamidoamine (Haensler et Szoka, Bioconjugate Chem. 4 (1993), 372-379), un polymère "dendrimer" (WO 95/24221), du
10 polyéthylène imine ou du polypropylène imine (WO 96/02655), du chitosan, un poly(aminoacide) comme la polylysine (US-5,595,897 or FR- 2 719 316) ; un composé polyquaternaire ; la protamine; les polyimines; le polyéthylène imine ou le polypropylène imine (WO 96/02655); les polyvinylamines; les
15 polymères polycationiques substitués par le DEAE, comme les pullulanes, les celluloses; la polyvinylpyridine; les polyméthacrylates; les polyacrylates; les polyoxéthanes; le polythiodiethylaminomethylethylene (P(TDAE)); la polyhistidine; la polyornithine; le poly-p-aminostyrène;
20 les polyoxéthanes; les co-polyméthacrylates (par exemple les copolymères d'HPMA; N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide); les composés décrits dans US-A-3,910,862, les complexes de polyvinylpyrrolide de la DEAE avec le méthacrylate, le dextran, l'acrylamide, les polyimines,
25 l'albumine, le 1-diméthylaminométhylmethacrylate et le chlorure d'ammonium de polyvinylpyrrolidone-méthylacrylamino-propyltriméthyl; les polyamidoamines; les composés télomériques (demande de brevet EP 98401471.2). Néanmoins, cette liste n'est pas exhaustive et d'autres
30 polymères cationiques connus peuvent être utilisés pour obtenir les complexes d'acides nucléiques de l'invention. De plus ces lipides et polymères cationiques peuvent être fluorinés (voir par exemple WO 98/34910). Dans un cas avantageux, de tels vecteurs non-viraux renferment en outre

5 un adjuvant tel que par exemple un lipide neutre, zwitterionique ou chargé négativement. Ces lipides neutres, zwitterioniques ou chargés négativement peuvent être, par exemple, sélectionnés dans le groupe comprenant les phospholipides naturels d'origine animale ou végétale, tels
10 que la phosphatidylcholine, la phosphocholine, la phosphatidyléthanolamine, la sphingomyéline, la phosphatidylsérine, le phosphatidylinositol, la céramide ou la cérébroside et leurs analogues ; les phospholipides synthétiques qui comportent généralement, mais non
15 exclusivement deux chaînes d'acide gras identiques, tels que la dimyristoylphosphatidylcholine, la dioleoylphosphatidylcholine, la dipalmitoylphosphatidylcholine, la distearoylphosphatidylcholine, la phosphatidyléthanolamine
20 (PE) et le phosphatidylglycérol, et leurs analogues ; la phosphatidylcholine, la cardiolipine, la phosphatidyléthanolamine, mono-, di- ou triacylglycérol, et l'alpha-tocophérol et leurs analogues ; le phosphatidylglycérol, l'acide phosphatidique ou l'analogue
25 d'un phospholipide similaire ; le cholestérol, les glycolipides, les acides gras, les sphingolipides, les prostaglandines, les gangliosides, les niosomes, ou tout autre amphiphile naturel ou synthétique.

30 Par «acide nucléique renfermant une séquence codant pour un polypeptide d'intérêt », on entend indiquer que ledit acide nucléique comprend un gène codant pour un polypeptide d'intérêt, et des éléments d'expression d'undit

5 gène. Le terme « polypeptide » s'entend sans restriction
quant à sa taille ou son degré de glycosylation.

Dans le cas où l'acide nucléique comprend une séquence
codant pour un polypeptide d'intérêt, il convient de
préciser que ledit acide nucléique comporte en outre les
10 éléments nécessaires afin d'assurer l'expression de ladite
séquence après transfert dans une cellule cible, notamment
des séquences promotrices et/ou des séquences de régulation
efficaces dans ladite cellule, et éventuellement les
séquences requises pour permettre l'excrétion ou
15 l'expression à la surface des cellules cibles dudit
polypeptide. Les éléments nécessaires à l'expression sont
constitués par l'ensemble des éléments permettant la
transcription de la séquence nucléotidique en ARN et la
traduction de l'ARNm en polypeptide, notamment les
20 séquences promotrices et/ou des séquences de régulation
efficaces dans ladite cellule, et éventuellement les
séquences requises pour permettre l'excrétion ou
l'expression à la surface des cellules cibles dudit
polypeptide. Ces éléments peuvent être régulables ou
25 constitutifs. Bien entendu, le promoteur est adapté au
vecteur retenu et à la cellule hôte. On peut citer, à titre
d'exemples, les promoteurs eucaryotes des gènes PGK
(Phospho Glycérate Kinase), MT (metallothioneine ; Mc Ivor
et al., 1987, Mol. Cell Biol., 7, 838-848), α -1
30 antitrypsine, CFTR, les promoteurs du gène codant pour la
créatine kinase musculaire, pour l'actine, pour les
immunoglobulines, pour la β -actine (Tabin et al., 1982,
Mol. Cell Biol., 2, 426-436), SR α (Takebe et al., 1988,

5 Mol. Cell. Biol., 8, 466-472), le promoteur précoce du
virus SV40 (Simian Virus), le LTR du RSV (Rous Sarcoma
Virus), le promoteur de MPSV, le promoteur TK-HSV-1, le
promoteur précoce du virus CMV (Cytomegalovirus), les
10 promoteurs du virus de la vaccine p7.5K pH5R, pK1L, p28,
p11 et les promoteurs adénoviraux E1A et MLP ou une
combinaison desdits promoteurs. Le promoteur précoce du
CytomégaloVirus (CMV) est tout particulièrement préféré.
Il peut également s'agir d'un promoteur stimulant
l'expression du gène spécifiquement dans une cellule
15 musculaire lisse. On peut citer notamment les promoteurs
des gènes de l' α -actine des muscles lisses (Foster et al.,
1992, J. Biol. Chem. 267, 11995-12003 ; Shimizu et al.,
1995, J. Biol. Chem. 270, 7631-7643), de la chaîne lourde
de myosine de muscle lisse (Kato et al., 1994, J. Biol.
20 Chem. 269, 30538-30545) de la desmine (EP0 999 278 ;
Mericskay et al., 1999, Current Topics in Pathology Vol 93
p7-17 Eds Desmoulière et Tuchweber, Springer-Verlag Berlin
Heidelberg) et du SM22 α (Kim et al., 1997, J. Clin. Invest.
100, 1006-14). S'agissant de promoteurs spécifiques on peut
25 plus particulièrement envisager des promoteurs chimériques
permettant une expression dans les cellules musculaires
lisses à la fois forte et spécifique. Il est également
possible d'utiliser une région promotrice tissu-spécifique
et/ou activable dans des conditions définies. La
30 littérature procure un grand nombre d'informations
relatives à de telles séquences promotrices. Par ailleurs,
ledit acide nucléique peut renfermer au moins deux
séquences, identiques ou différentes, présentant une
activité de promoteur transcriptionnel et/ou au moins deux

5 séquences codant pour un polypeptide d'intérêt, identiques
ou différentes, situées l'une par rapport à l'autre de
manière contiguë, éloignée, dans le même sens ou en sens
inverse, pour autant que la fonction de promoteur
transcriptionnel ou la transcription desdites séquences ne
10 soit pas affectée. Dans le cas où l'acide nucléique
renferme au moins deux séquences codant pour un
polypeptide, il convient de noter que l'une d'entre elles
au moins doit coder pour un polypeptide d'intérêt tel que
défini selon la présente invention (i.e. ayant au moins une
15 activité anti-proliférative), les autres séquences quant à
elles peuvent également coder pour un tel polypeptide, ou
pour tout autre polypeptide que l'homme du métier jugera
utile d'exprimer dans le cadre des techniques de
l'invention (par exemple un polypeptide ayant une activité
20 anti-migratoire). De même, dans ce type de construction
d'acide nucléique, il est possible d'introduire des
séquences nucléiques « neutres » ou introns qui ne nuisent
pas à la transcription et sont épissées avant l'étape de
traduction. De telles séquences et leurs utilisations sont
25 décrites dans la littérature (WO 94/29471). Ledit acide
nucléique pourra également renfermer des séquences requises
pour le transport intracellulaire, pour la réplication
et/ou pour l'intégration, pour la sécrétion, pour la
transcription ou la traduction. De telles séquences sont
30 bien connues de l'homme du métier. Par ailleurs, les acides
nucléiques utilisables selon la présente invention peuvent
également être des acides nucléiques modifiés de sorte
qu'il ne leur est pas possible de s'intégrer dans le génome
de la cellule cible ou des acides nucléiques stabilisés à

5 l'aide d'agents, tels que par exemple la spermine, qui en
tant que tels n'ont pas d'effet sur l'efficacité de la
transfection. Dans le cadre de la présente invention, il
est possible d'utiliser l'intégralité ou une partie
10 seulement de la séquence d'acide nucléique codant pour le
polypeptide d'intérêt, ou un polypeptide dérivé ou muté,
dans la mesure où la fonction et les propriétés anti-
prolifératives ou antimigratoires de ce polypeptide sont
conservées. Au sens de la présente invention, on entend par
mutation, une délétion et / ou une substitution et / ou une
15 addition d'un ou plusieurs nucléotides. De même, il est
envisageable d'utiliser une séquence codant pour un
polypeptide hybride provenant de la fusion de la séquence
codant pour un polypeptide d'intérêt selon l'invention et
de la séquence codant pour un polypeptide d'un autre type
20 (par exemple, cytotoxique, d'ancrage membranaire, de
sécrétion).

« séquence codant pour un polypeptide d'intérêt ou
gène » : concernant l'application cardiovasculaire
(resténose) les gènes intéressants seront ceux codant pour
25 des inhibiteurs de la migration et de la prolifération des
cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, ceux
présentant une activité vasoprotectrice, cytostatique,
proapoptotique, cytotoxique. Des exemples sont proposés
ci-dessous ou dans les documents suivants dont les contenus
30 font partie intégrante de la demande par référence : Kibbe
et al., 2000, Circ. Res. 86, 829-33 ; Macejak et al., 1999,
J. Virol. 73, 7745-51 ; Claudio et al., 1999, Circ. Res.
85, 1032-9 ; Perlman et al., 1999, Gene Ther. 6, 758-63.

Des exemples de polypeptides codés par le gène
35 d'intérêt, pouvant être utilisés dans la cassette

5 d'expression de la présente invention, incluent, sans limitation :

- 10 - des polypeptides impliqués dans le cycle cellulaire tel que p21, p16, le produit d'expression du gène du rétinoblastome (Ab), des inhibiteurs de kinase, de préférence du type dépendant de cycline GAX, GAS-1, GAS-3, GAS-6, GADD-45, GADD-153 et cycline A, B et D, des inhibiteurs de c-myc, c-myb, Cdk et H-ras
- 15 - des polypeptides impliqués dans l'apoptose, comme p53, Bas, Bcl2, Bcl1X, Bad ou d'autres antagonistes,
- 20 - des polypeptides angiogéniques, tels que les membres de la famille des facteurs de croissance endothéliaux (VEGF), des facteurs de croissance transformant (TGF et particulièrement TGF α et β), des facteurs de croissance épithéliaux (EGF), des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF, et particulièrement FGFA et FGFb), des facteurs de nécroses des tumeurs (TNF et particulièrement TNF α et TNF β), des protéines de la famille CCN (qui
25 inclut CTGF, Cyr61, Nov, Elm-1, Cop-1 et Wisp-3), les facteurs de dispersion/facteurs de croissance d'hépatocyte (SH/HGF), l'angiogénine, l'angiopoïétine (en particulier 1 et 2), l'angiotensine-2, cytokines (qui incluent en
30 particuliers les interférons β et γ),
- 35 - des polypeptides capables de diminuer ou d'inhiber une prolifération cellulaire, qui incluent des anticorps, des toxines, des immunotoxines, des polypeptides inhibants, les produits d'expression d'oncogène (ras, MAP kinase, les récepteurs tyrosine kinase, les facteurs de croissance), le

- 5 ligand de fas, des produits de gène suicide (par exemple, HSV-tk, cytosine désaminase),
- des polypeptides capables de diminuer ou d'inhiber une migration cellulaire,
 - des polypeptides capables de moduler ou de réguler l'expression de gènes cellulaires,
 - 10 - des facteurs de coagulation (Facteur VIII, Facteur IX,...),
 - des enzymes tels que l'uréase, la rénine, la thrombine, les métalloprotéinases, les synthases de monoxides d'azote (eNOS ou iNOS), SOD, Catalase, oxygénase d'hème, la famille des lipases lipoprotéines,
 - 15 - les peptides natriurétiques A, B et C
 - des récupérateurs de radicaux oxydés,
 - 20 - des inhibiteurs d'enzymes, tels que l'alpha-antitrypsine, l'antithrombine III, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène PAI-1, l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (TIMP 1-4) ,
 - des facteurs de transcription, tels que les récepteurs nucléaires qui comprennent un domaine de liaison de l'ADN, un domaine de liaison d'un ligand, et un domaine d'activation ou d'inhibition de la transcription (par exemple, des produits fusions dérivés des récepteurs à l'œstrogène, aux stéroïdes ou à la progestérone,
 - 25 - des marqueurs (β -galactosidase, CAT, luciférase, GFP...)
 - 30

5 - et tout polypeptide qui est reconnu dans l'art
 comme étant utile pour le traitement ou la
 prévention d'une condition clinique.

 Le polypeptide d'intérêt qui est codé par la séquence
comprise dans ledit acide nucléique est choisi de
10 préférence parmi les polypeptides présentant une activité
antiproliférative ou anti-migratoire, les facteurs
protéiques vaso-protecteurs, les facteurs protéiques
angiogéniques et les polypeptides présentant une activité
d'activation de l'apoptose cellulaire, les cytokines, les
15 protéines codées par un gène appelé « gène suicide ». Les
cytokines sont des molécules naturellement produites à la
suite d'une stimulation antigénique ou d'une réaction
inflammatoire (Gillis and Williams, 1998, Curr. Opin.
Immunol., 10, 501-503) dont l'utilité dans le cadre du
20 traitement de la resténose a été montrée notamment par
Stéphan D (Mol Med, 1997, 3, 593-9). Selon cette première
variante de l'invention, le polypeptide d'intérêt désignera
préférentiellement les interférons β et γ qui ont été
démonstrés comme capables d'inhiber la prolifération des
25 cellules musculaires lisses in vitro et in vivo (Stéphan
D ; Stopeck A, Cell transplantation, 1997, 6, 1-8).

 Selon une autre variante de l'invention, le
polypeptide d'intérêt est un polypeptide présentant une
30 activité anti-migratoire. Selon cette variante de
l'invention, le polypeptide d'intérêt désignera
préférentiellement un inhibiteur de metalloprotéinases
(TIMP1-4) capable d'inhiber la digestion de la matrice



5 extracellulaire et donc de diminuer la migration des
cellules musculaires lisses de la média vers l'intima
(Cheng L, 1998, Circulation, 98, 2195-2201).

10 Selon une autre variante de l'invention, le
polypeptide d'intérêt est un polypeptide présentant une
activité vaso-protectrice. Selon cette variante de
l'invention, le polypeptide d'intérêt est
préférentiellement un vasorelaxant capable de réguler la
prolifération des cellules musculaires lisses et d'exercer
15 une action vaso-protectrice en induisant une accumulation
de cGMP (Hikaru U, 1997, Circulation, 96, 2272-2279).

20 Selon une autre variante de l'invention, le
polypeptide d'intérêt est un polypeptide présentant une
activité angiogénique. Les rôles potentiels du facteur
plaquettaire (PDGF), de la thrombospondine, des facteurs
fibroblastiques (FGFs), des facteurs de croissance
transformant (TGF et particulièrement TGF α et β) et des
facteurs de croissance épithéliaux (EGF) sur la prévention
25 de la resténose ont été discutés (Cerek, 1991, Am. J.
Cardiol., 68, 24-33) et le rôle du facteur de croissance
endothélial (VEGF) a plus particulièrement été mis en
évidence in vivo par son action sur la réendothélialisation
de l'artère lésée (Asahara, Circulation, 1994, 3291-3302)

30

Selon une autre variante de l'invention, le
polypeptide d'intérêt est un polypeptide codé par un gène

5 appelé « gène suicide ». De nombreux couples gène
suicide/prodrogue sont actuellement disponibles. On peut
citer plus particulièrement, les couples (a) thymidine
kinase du virus herpès simplex de type 1 (TK HSV-1) et
acyclovir ou ganciclovir (GCV) et (b) cytosine désaminase
10 (CDase) et 5-fluorocytosine (5FC) ayant démontré une
capacité à inhiber la prolifération néointimale en modèle
animal (Takeshi O, 1994, Science, 781-784 ; Harrell R,
1997, Circulation, 96, 621-627 et les couples purine
nucleoside phosphorylase d'Escherichia coli (E. Coli) et
15 6-methylpurine deoxyribonucleoside (Sorscher et al., 1994,
Gene Therapy 1, 233-238) ; guanine phosphoribosyl
transférase d'E. coli et 6- thioxanthine (Mzoz et Moolten,
1993, Human Gene Therapy 4, 589-595) et

Selon un cas avantageux , l'invention concerne le cas
20 selon lequel ledit polypeptide d'intérêt présente au moins
une activité enzymatique sélectionnée parmi l'activité
thymidine kinase, l'activité purine nucléoside
phosphorylase, l'activité guanine ou uracile ou orotate
phosphoribosyl transférase et l'activité cytosine
25 désaminase.

Enfin, le polypeptide d'intérêt peut être un
polypeptide présentant une activité d'activation de
l'apoptose cellulaire, et plus particulièrement le ligand
de Fas qui est capable d'inhiber la formation de néointima
30 (Luo Z, 1999, Circulation, 99, 1776-1779).

Les séquences codant pour les polypeptides d'intérêt
de l'invention peuvent être aisément obtenues par clonage,



5 par PCR ou par synthèse chimique selon les techniques
conventionnelles en usage. Il peut s'agir de gènes natifs
ou dérivés de ces derniers par mutation, délétion,
substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides.
Par ailleurs, leurs séquences sont largement décrites dans
10 la littérature consultable par l'homme du métier.

Les compositions qui pourront être administrées à
l'aide du dispositif de l'invention peuvent être formulées
avec un véhicule acceptable d'un point de vue
pharmaceutique. Un tel support est préférentiellement
15 isotonique, hypotonique ou faiblement hypertonique et
présente une force ionique relativement faible, tel que par
exemple une solution de sucrose. Par ailleurs, un tel
support peut renfermer tout solvant, ou liquide aqueux ou
partiellement aqueux tel que de l'eau stérile non pyrogène.
20 Le pH de la formulation est en outre ajusté et tamponné
afin de répondre aux exigences d'utilisation in vivo. La
formulation peut également inclure un diluant, un adjuvant
ou un excipient acceptable d'un point de vue
pharmaceutique, de même que des agents de solubilisation,
25 de stabilisation, de préservation. Pour une administration
injectable, on préfère une formulation en solution
aqueuse, non-aqueuse ou isotonique. Elle peut être
présentée en dose unique ou en multidoses, sous forme
liquide ou sèche (poudre, lyophilisat...) susceptible
30 d'être reconstituée de manière extemporanée par un diluant
approprié. Selon un mode particulier de l'invention, cette
composition pourra comporter en outre des quantités
acceptables d'un point de vue pharmaceutique d'une
prodrogue capable d'être transformée en molécule

5 cytotoxique par un polypeptide ayant au moins une activité
cytotoxique. Une telle prodrogue sera notamment
sélectionnée dans le groupe consistant en l'acyclovir ou
le ganciclovir (GCV), la cyclophosphamide, la 6-
10 methylpurine deoxyribonucleoside, la 6-thioxanthine, la
cytosine ou un de ses dérivés ou l'uracile ou un de ses
dérivés. De plus, lorsque ladite prodrogue est la 5-
fluorocytosine (5FC) ou la 5-fluorouracile (5-FU), ledit
produit de combinaison peut également comprendre une ou
15 plusieurs substances potentialisant l'effet cytotoxique du
5-FU. On peut citer en particulier, les drogues inhibant
les enzymes de la voie de biosynthèse de novo des
pyrimidines (par exemple celles citées ci-après), les
drogues telles que la Leucovorin (Waxman et al., 1982, Eur.
20 J. Cancer Clin. Oncol. 18, 685-692) qui en présence du
produit du métabolisme du 5-FU (5-FdUMP) augmente
l'inhibition de la thymidylate synthase ce qui entraîne une
diminution du pool de dTMP nécessaire à la réplication et
enfin les drogues telles que le méthotrèxate (Cadman et
25 al., 1979, Science 250, 1135-1137) qui en inhibant la
dihydrofolate réductase et en élevant le pool
d'incorporation de PRPP (phosphoribosylpyrophosphate)
provoque l'augmentation de 5-FU dans l'ARN cellulaire.

De même la composition à administrer peut en outre
renfermer une substance sélectionnée dans le groupe
30 comprenant par exemple la chloroquine, les composées
protiques comme le propylène glycol, le polyéthylène
glycol, le glycérol, l'éthanol, le 1-méthyl L-2-pyrrolidone
et les dérivés de ceux-ci, des composés aprotiques, comme
par exemple le diméthylsulfoxyde (DMSO), diéthylsulfoxyde,

5 di-n-propylsulfoxyde, diméthylsulfone, sulfolane, diméthyl-
formamide, diméthylacétamide, tetraméthylurée, acétonitrile
ou leurs dérivés (voir EP 890 362), les cytokines,
particulièrement l'interleukine-10 (IL-10) (WO 9956784), la
hyaluronidase (WO 98/53853) et les inhibiteurs des
10 nucléases (WO 9956784) comme par exemple l'actine G. Dans
un autre mode de réalisation de l'invention cette substance
peut-être un sel et de préférence un sel cationique comme
par exemple le magnésium (Mg^{2+}) (EP 998945) et/ou le
lithium (Li^+). Dans ce cas, la quantité de substance
15 ionique dans le complexe d'acides nucléiques de l'invention
varie avantageusement entre 0.1 mM et environ 100 mM, et
préférentiellement entre 0.1mM et environ 10 mM.

Avantageusement, la composition destinée à être
20 administrée, en fonction de la nature du vecteur utilisé,
comprendra :

- lorsque le vecteur est d'origine plasmidique,
ou vecteur non viral, de 0,01 à 100 mg d'ADN, de
préférence entre 0,05 à 10 mg et, de manière tout à
25 fait préférée de 0,5 à 5 mg ;

- lorsque le vecteur est d'origine virale, entre
 10^4 et 10^{14} ufp (unités formant des plages),
avantageusement entre 10^5 et 10^{13} ufp et de préférence
entre 10^6 et 10^{12} ufp.

30 Bien entendu, on pourra apporter à l'invention de
nombreuses modifications sans sortir du cadre de celle-ci.

On pourra par exemple utiliser un dispositif selon
l'invention comprenant un cathéter unique ou deux cathéters
totalement séparés, l'un pour entamer la paroi, l'autre

5 pour administrer la composition, bien que cela soit
cliniquement moins avantageux.

On pourra également appliquer l'invention à d'autres
conduits que les vaisseaux sanguins, par exemple,
l'invention pourra être applicable à l'urologie et la
10 gastroentérologie.

Enfin, les moyens pour entamer la paroi pourraient ne
pas être seulement mécaniques. Ils pourront par exemple,
mettre en œuvre des sources laser, des moyens chimiques ou
enzymatiques. Plus particulièrement on pourra utiliser des
15 enzymes capables de digérer la matrice extracellulaire tels
que la collagénase ou la hyaluronidase. L'hydrolyse du
collagène et de l'acide hyaluronique par ces enzymes
engendre une désorganisation de la matrice extracellulaire
et facilite l'accès de la composition aux cellule

REVENDICATIONS

1. Dispositif (2 ; 102) pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit (14) d'un corps humain ou animal, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens (4 ; 104) aptes à entamer une face interne (12) de la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes (36) dans une épaisseur de la paroi et des moyens de distribution (20 ; 120) pour mettre la composition en contact avec les ouvertures.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens aptes à entamer (4 ; 104) comprennent des organes de coupe (116) ou de perforation (16).
3. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que les moyens pour entamer (4 ; 104) sont extensibles radialement par référence à une direction axiale du dispositif.
4. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les moyens pour entamer (4 ; 104) sont associés à une chambre gonflable (6 ; 106).
5. Dispositif selon les revendications 2 et 4, caractérisé en ce que les organes de coupe ou de perforation (16) sont portés par une paroi de la chambre gonflable (6).
6. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que les moyens pour entamer comprennent des bras (140) portant les organes de coupe ou de perforation (116).

7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que les bras (140) sont associés à un tube sur lequel est monté une chambre gonflable(8).
- 5 8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les moyens de distribution (120) sont extensibles radialement par référence à une direction axiale du dispositif.
- 10 9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que les moyens de distribution (20) présentent des canaux (24) aptes à recevoir la composition, les canaux étant ouverts en direction opposée à un axe du dispositif ou fermés par une paroi contenant des
- 15 orifices.
10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les moyens de distribution (20 ; 120) comprennent une paroi présentant des orifices externes (124).
- 20 11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que les moyens de distribution (20 ; 120) sont aptes à entourer les moyens pour entamer (4 ; 104).
- 25 12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que les moyens de distribution (20 ; 120) sont aptes à coulisser par rapport aux moyens pour entamer (4 ; 104) suivant une direction axiale du dispositif.
- 30 13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le

ballon (4 ; 104) étend radialement les moyens de distribution (20 ; 120).

14. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il est
5 destiné à administrer une composition dans la paroi d'un vaisseau sanguin tel qu'une artère (14), notamment une artère portant un stent (30);

15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'il s'agit
10 d'un cathéter.

17. Dispositif (2 ; 102) pour administrer une composition dans une paroi d'un conduit (14) d'un corps humain ou animal, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens aptes à entamer (4 ; 104) une
15 face interne de la paroi du conduit pour réaliser des ouvertures borgnes (36) dans l'épaisseur de la paroi, ces moyens portant des organes de coupe (116) ou de perforation (16) et étant extensibles radialement par référence à un axe du dispositif, le dispositif
20 comportant des moyens de distribution (20 ; 120) pour mettre la composition en contact avec les ouvertures, les moyens de distribution étant extensibles radialement et aptes à entourer les moyens pour entamer (4 ; 104).

25

1/6

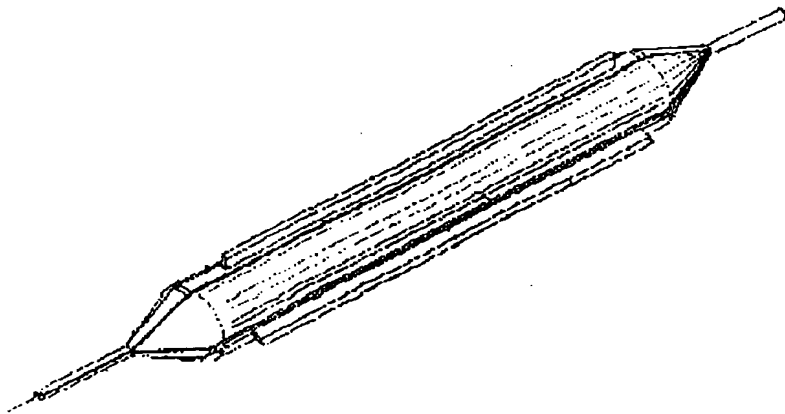


Fig 1

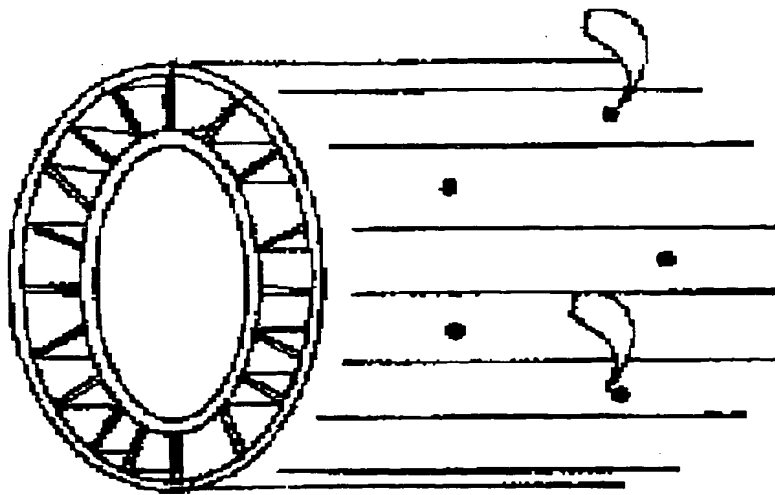
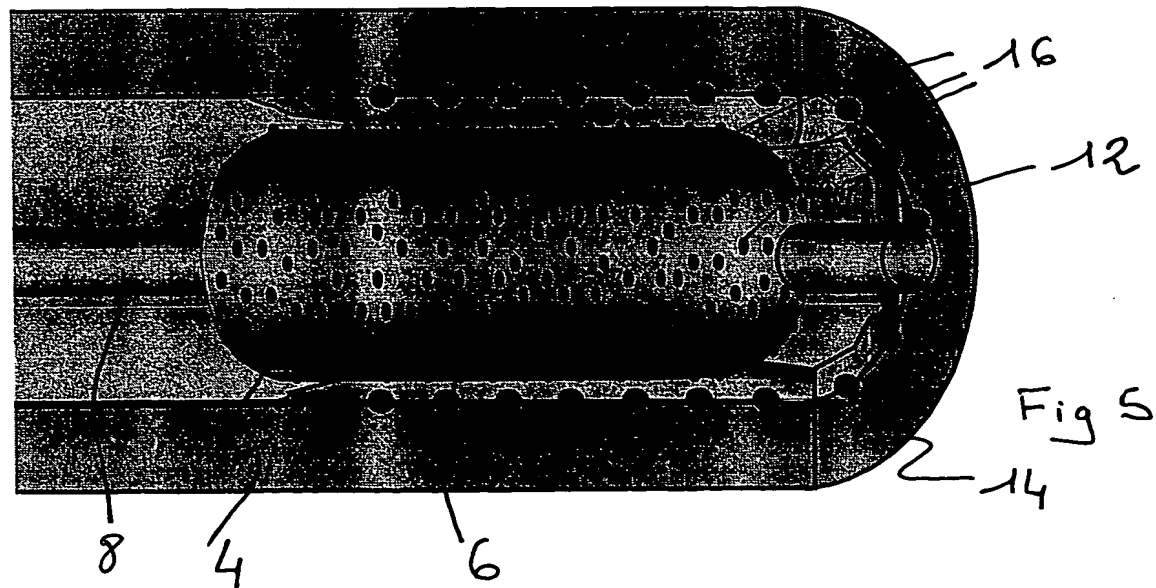
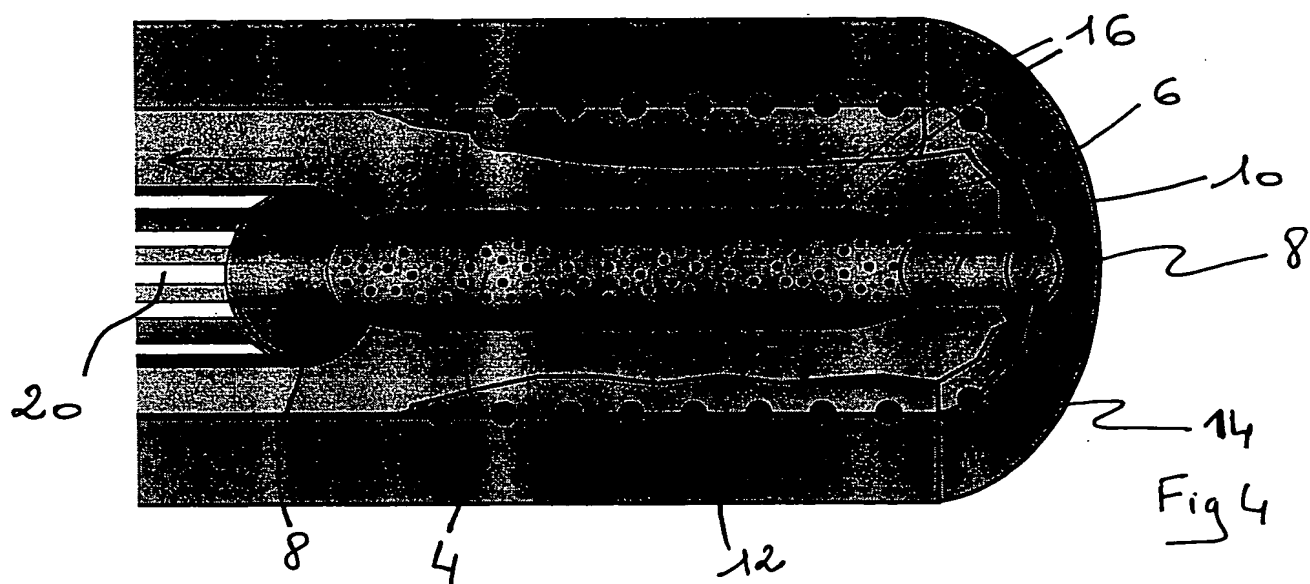
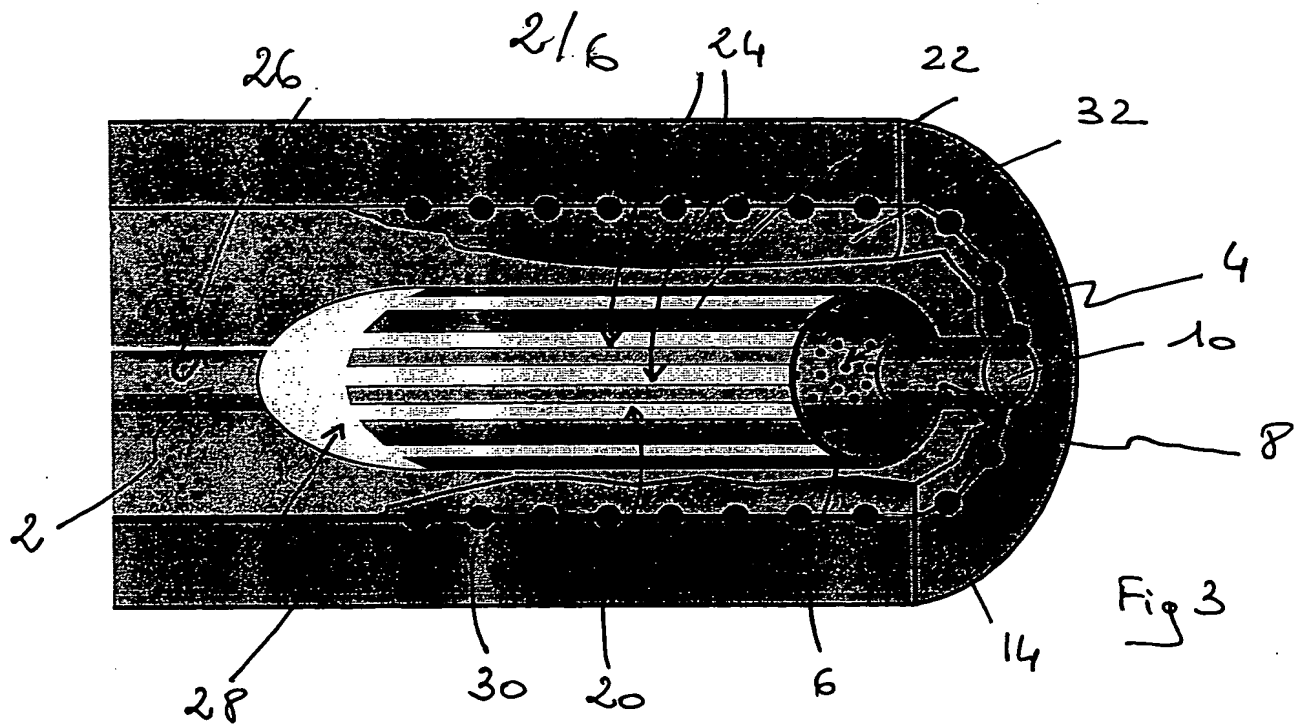
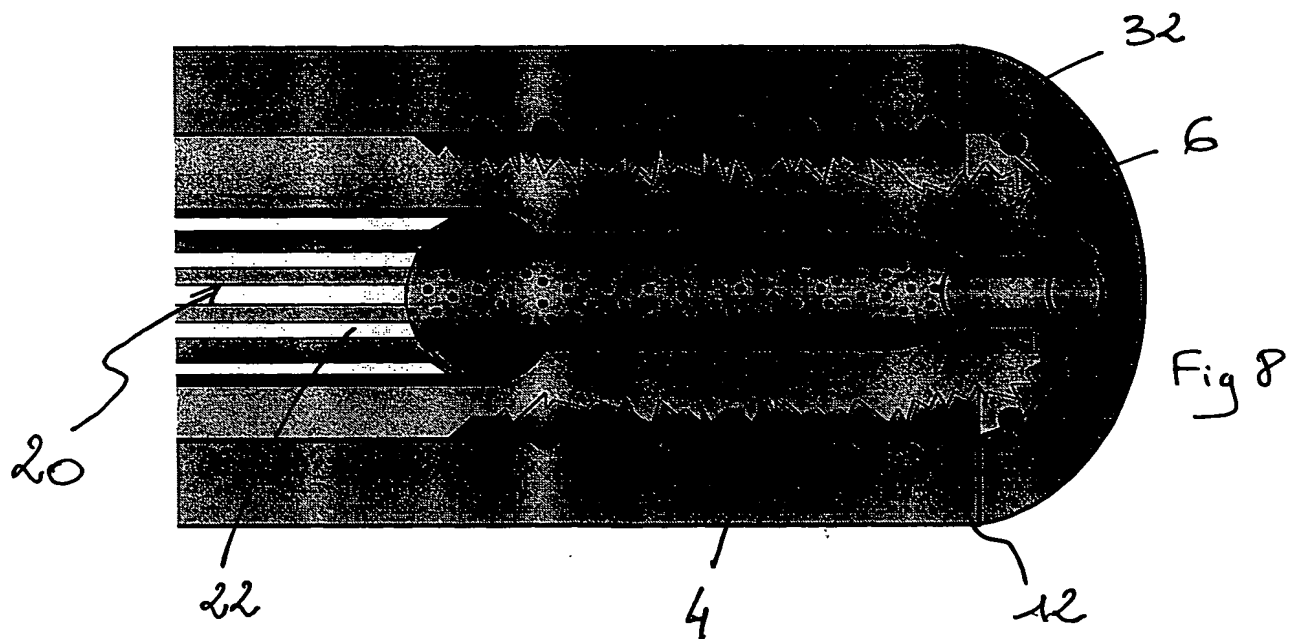
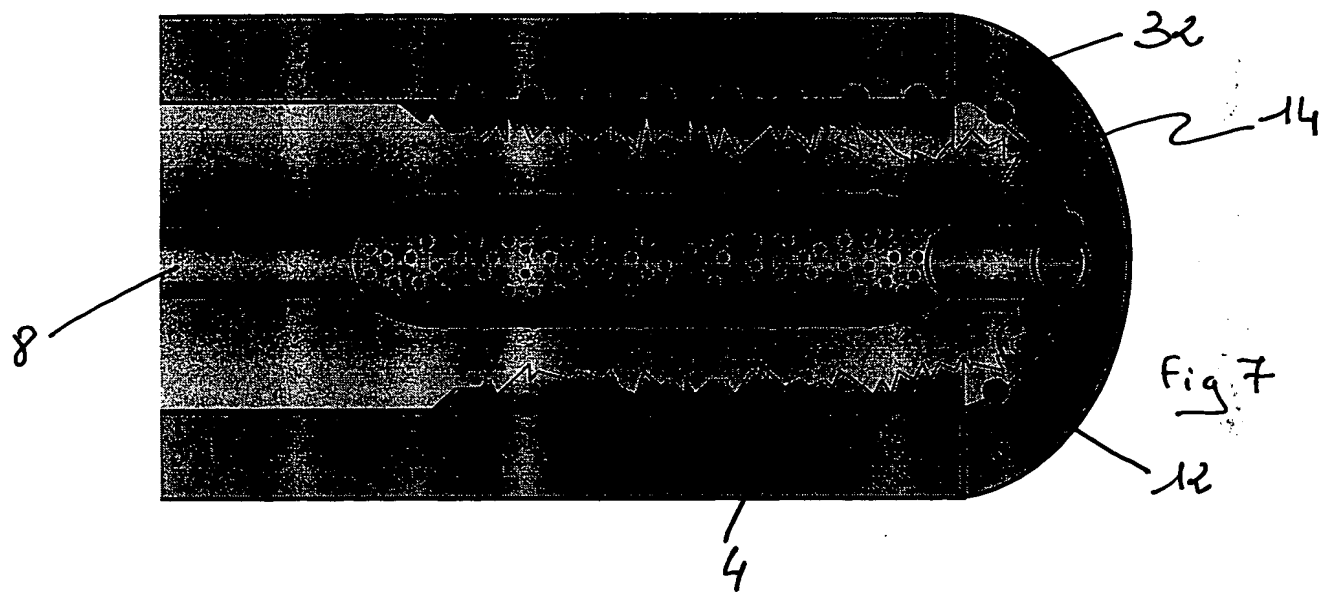
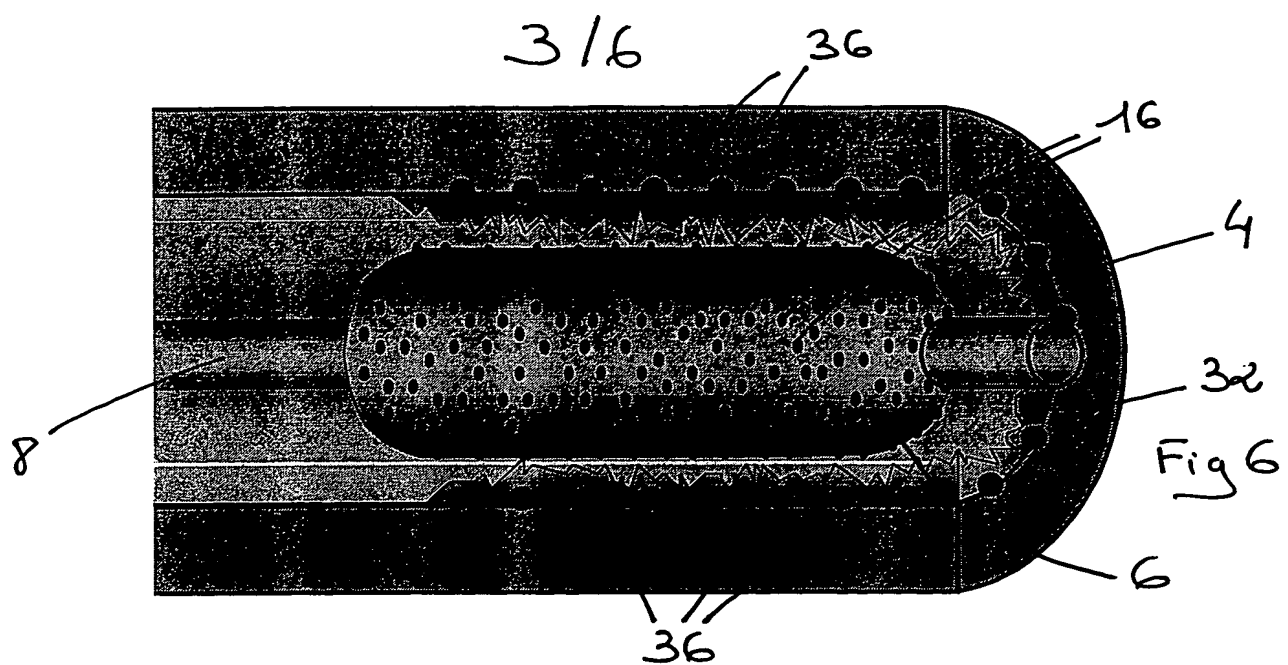
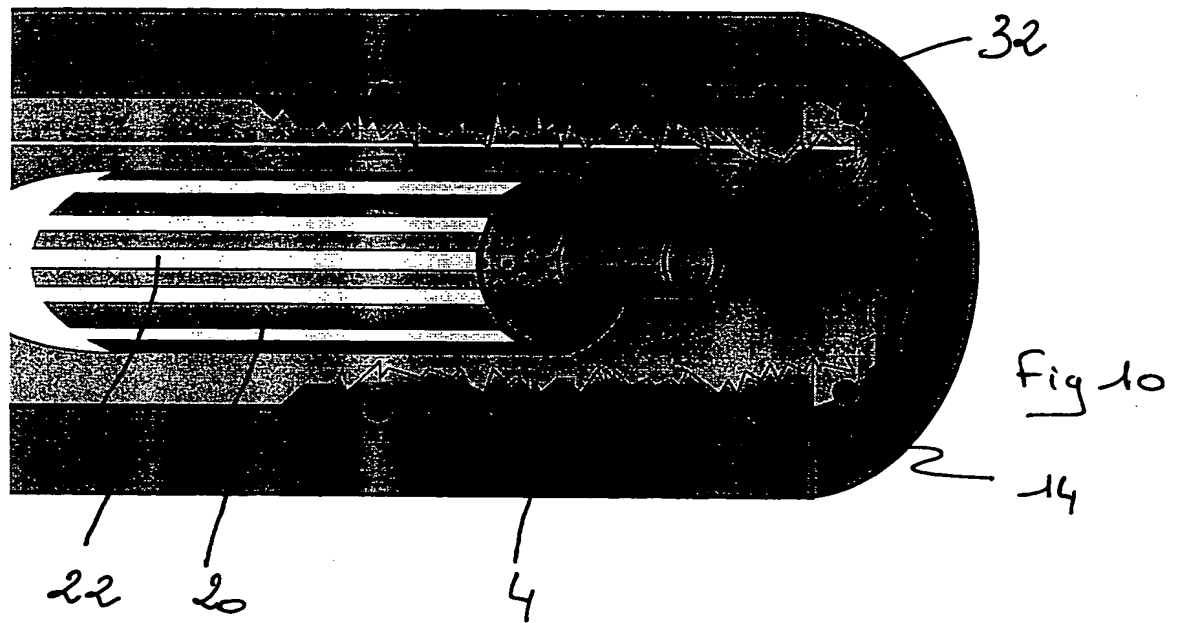
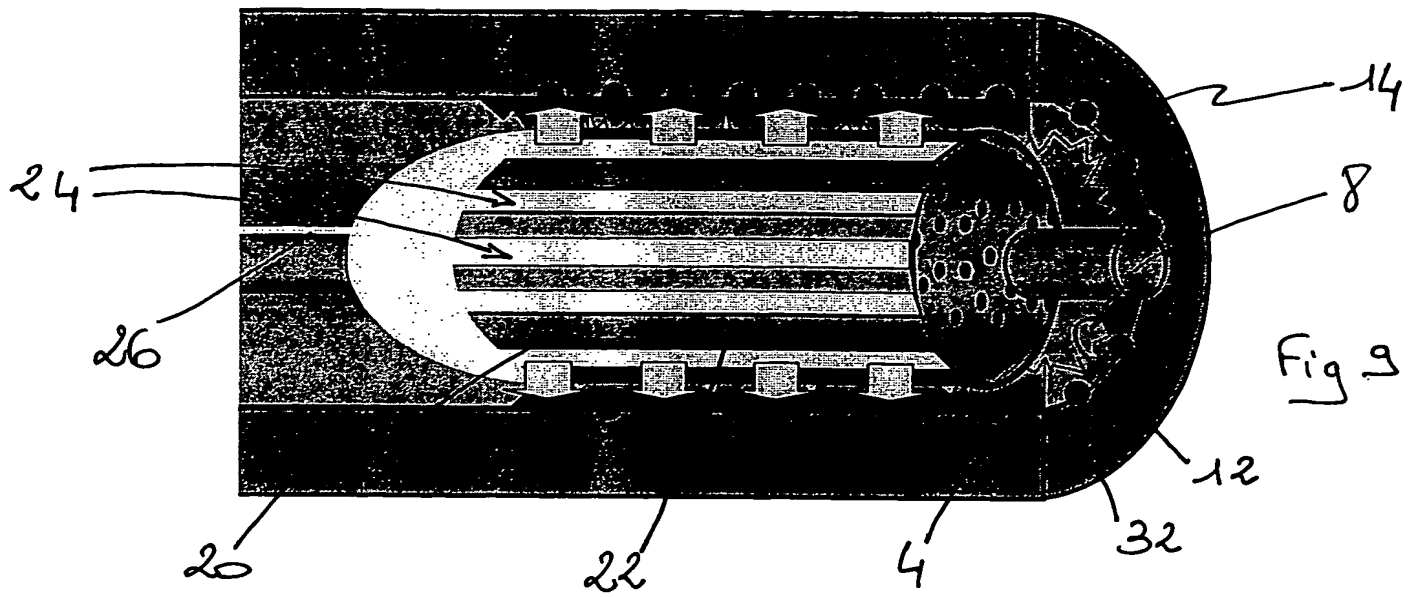


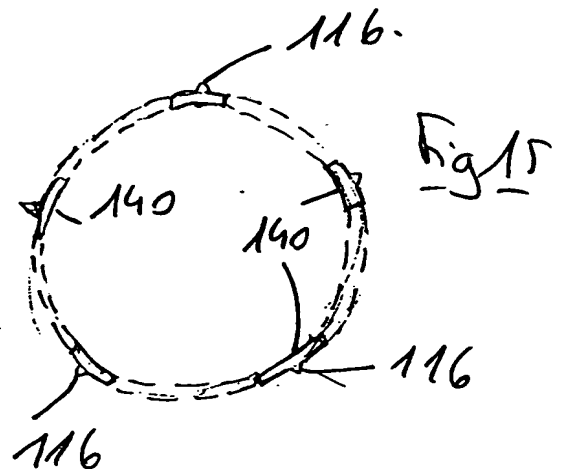
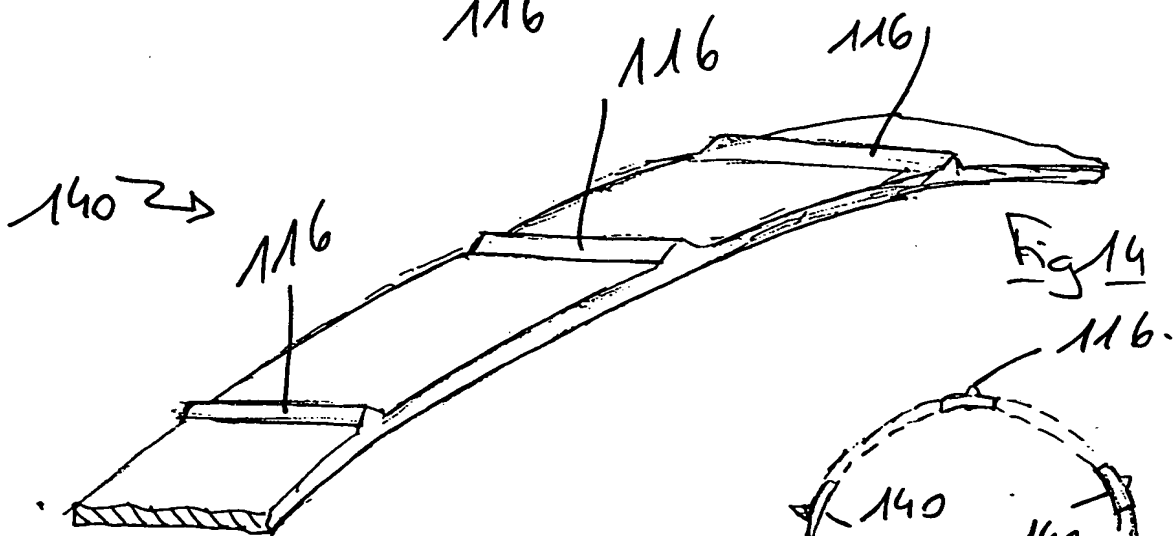
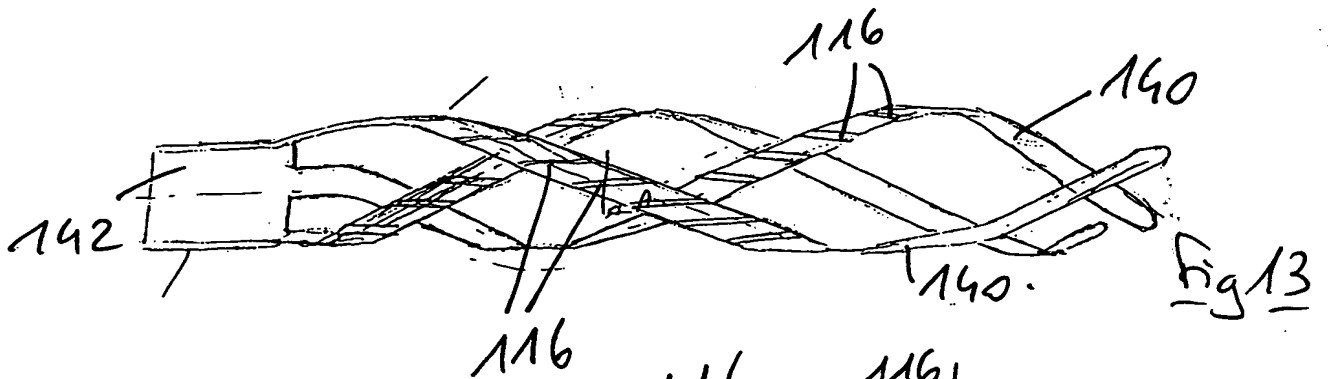
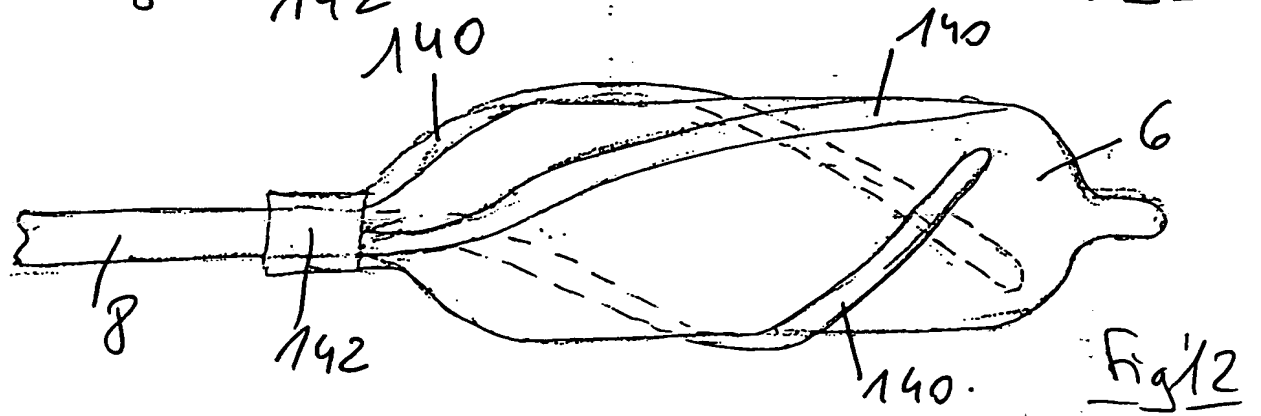
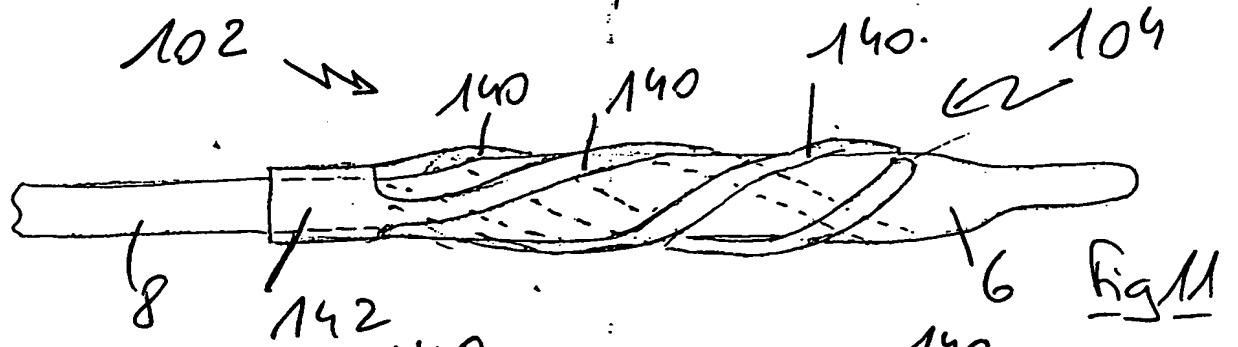
Fig 2







5/6



6/6

